

УДК: 616.1.12-008

## ВЛИЯНИЕ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТА НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНУЮ РЕГУЛЯЦИЮ У ЗДОРОВЫХ ДОБРОВОЛЬЦЕВ

А.С. Исаева

Харьковский национальный университет им. В.Н.Каразина

### РЕЗЮМЕ

В острой фармакологической пробе у здоровых добровольцев (13 женщин и 2 мужчин, средний возраст  $24 \pm 2$  года) изучалось влияние эналаприла малеата (20 мг внутрь) на состояние нейрогуморальной регуляции (НГР). В качестве маркеров НГР использованы АД, ЧСС, пространственно-временные и спектральные показатели variability сердечного ритма (ВСР). До и через 180 минут после приема препарата производилось измерение АД и регистрация ритмограммы во втором стандартном отведении ЭКГ как в горизонтальном, так и в вертикальном (активный тилт-тест) положениях. АД измеряли по методу Короткова, ритмограмму регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000». Для получения спектральных характеристик ВСР использовали метод быстрого преобразования Фурье, анализу подвергали средние 5 минут 7-минутной записи ЭКГ во II стандартном отведении. Статистическая обработка данных производилась с помощью Excel for Windows'98. Достоверность различий между группами определялась с помощью непараметрического критерия знаков и Т-критерия Вилкоксона для 95% доверительного интервала. Эналаприла малеат повышал общую мощность НГР без изменений в симпатопарасимпатическом балансе, усиливал реакцию систем НГР на активный тилт-тест с более существенными изменениями в гуморальном и симпатическом доменах. Позитивные влияния эналаприла малеата на качество и продолжительность жизни больных, возможно, связаны с его способностью, улучшать состояние нейрогуморальной регуляции.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** variability сердечного ритма, нейрогуморальная регуляция, эналаприла малеат, здоровые добровольцы

### ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы АПФ снижают частоту сердечно-сосудистых осложнений, а также увеличивают продолжительность и улучшают качество жизни у пациентов с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией [1,2]. Возможным механизмом является их положительное влияние на состояние нейрогуморальной регуляции (НГР), одно из проявлений которого – снижение тонуса симпатической системы [2]. Большинство предыдущих исследований показали способность эналаприла малеата повышать уровень мощности нейрогуморальной регуляции, но все они были проведены с участием пациентов, страдающих артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью [3, 4, 5].

Целью настоящей работы было исследование изменений НГР под влиянием эналаприла малеата в острой фармакологической пробе у здоровых добровольцев.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 15 здоровых добровольцев в возрасте  $24 \pm 2$  года среди них 13 женщин и 2 мужчин. Все они однократно получали эналаприла малеат в дозе 20 мг.

О реакциях НГР судили по изменениям ар-

териального давления (АД) и спектральных показателей variability сердечного ритма (ВСР), которые в совокупности отражают общую мощность регуляции и ее распределение в гуморальной и вегетативных доменах. Для этих целей до и через 180 минут после приема препарата производилось измерение АД и регистрация ритмограммы во втором стандартном отведении ЭКГ как в горизонтальном, так и в вертикальном (активный тилт-тест) положениях. АД измеряли по методу Короткова, ритмограмму регистрировали с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000». До начала обследования добровольцы в течение 24 часов не принимали кофе, алкоголя и препаратов, влияющих на АД и показатели ВСР. Исследование проводили в одно и то же время суток (в первой половине дня) после 10 минутного отдыха пациента в положении лежа.

Для получения спектральных характеристик ВСР использовали метод быстрого преобразования Фурье, анализу подвергали средние 5 минут 7-минутной записи ЭКГ во II стандартном отведении. Для оценки ВСР использовались параметры, рекомендованные Комитетом Экспертов Европейского общества кардиологов и Североамериканского общества стимуляции и электрофизиологии [6]. Определялись пространственно-временные параметры: HR – частота сердечных сокращений в минуту;

mRR – среднее значение длины RR-интервалов (мс); SDRR – среднеквадратичное отклонение RR-интервалов (мс), отражающее суммарную мощность вариации сердечного ритма; RMSSD – корень квадратный из суммы квадратов различий длительности соседних RR-интервалов (мс.), является мерой ВСР с малой продолжительностью циклов; pNN 50 – процент соседних RR-интервалов отличающихся друг от друга более чем на 50 мс, косвенно отражает активность парасимпатического отдела автономной нервной системы; HRVTi треугольный индекс variability сердечного ритма, отражает суммарную мощность ВСР и степень унимодальности ритма. Спектральные характеристики ритма: TP – общая мощность спектра в (мс<sup>2</sup>); VLF (мс<sup>2</sup>) – мощность спектра в области очень низких, мера гуморальной регуляции; LF (мс<sup>2</sup>) – низких частот и HF (мс<sup>2</sup>) – высоких частот, отражающие соответственно симпатические и парасимпатические влияния, оценивались также относительные значения LF norm и HF norm (%); отношение мощностей низкочастотной и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпатопарасимпатический баланс (СПБ).

Расчет статистических показателей (математическое ожидание, стандартное отклонение) производился с помощью Excel for Windows'98. Достоверность различий между группами определялась с помощью непараметрического критерия знаков и Т-критерия Вилкоксона для 95% доверительного интервала.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

До приема препарата САД и ДАД в группе были 110 и 75 мм рт.ст., соответственно. Реакция на активный тилт-тест проявлялась тенденцией снижения САД (7%) и незначительного повышения ДАД (4,5%). ЧСС в горизонтальном положении составляла 78 уд./мин и возрастала до 89 уд./мин при переходе в вертикальное положение. Реакция ВСР на активный тилт-тест у всех обследованных качественно являлась одинаковой и состояла в снижении пространственно-временных показателей и TP во всех частотных диапазонах, падении HF norm, ростом LF norm и LF/HF (табл.1).

По реакциям на эналаприла малеат показатели НГР можно было разделить на три группы. Первую группу представляют гемодинамические показатели САД, ДАД и ЧСС, со стороны которых существенных изменений не отмечалось. После приема препарата САД и ДАД составили 110 и 73 мм.рт.ст., ЧСС – 79 уд./мин. Вторая группа, часть пространственно-временных (sdRR, rMSSD), показателей характеризовалась их незначительным увеличением (на 5,3 и 8,6%). Третья группа, оставшиеся пространственно-временные и все спектральные показатели (pNN50, HRVTi, TP, VLF, LF, HF), отличалась статистически достоверным ростом. Показатели pNN50 и HRVTi увеличились на 59 и 65,1% (p<0,05%). TP возросла на 74% (p<0,05%), в большей степени за счет LF (49,8%), и в меньшей – VLF (39,5%) и HF (38,6%).

Таблица 1

Показатели ВСР в горизонтальном и вертикальном положениях до и после приема эналаприла малеата

Показатели	До приема		После приема	
	лежа М, δ	стоя М, δ	лежа М, δ	стоя М, δ
mRR, мс	778,3 7,8	665,7 9,2	769,8 8,1	673,5 8,7
sdRR, мс	66,7 12,3	51,09 11	70,3 14,1	51,4 9,2
pNN50, %	13,2 13,0	8,7 3,7	21,0 25,8	6,3 4,2
rMSSD, мс	71,5 20,0	36,6 13,2	77,7 34,4	30,8 12,7
HRVTi, мс	6,6 1,1	8,49 1,3	10,9 1,7	8,9 2,1
TP, мс <sup>2</sup>	3015 1230	1964 739	5261 1300	2211 602
VLF, мс <sup>2</sup>	851 721	731 469	1407 635	988 734
LF, мс <sup>2</sup>	837 600	812 573	1673 871	939 764
LF norm, %	38,6 2,7	65,8 4,8	43,2 3,6	76,7 3,2

HF, мс <sup>2</sup>	1152 859	379 225	1876 977	286 153
HF norm, %	61,4 3,2	38,1 5,1	56,7 3,3	23,5 2,7
LF/HF	0,7 0,4	2,3 0,8	0,8 0,3	3,2 0,4

Сохранение симпатовагального баланса на прежнем уровне было обусловлено незначительными различиями в росте LF и HF, а также отсутствием значимых изменений в их нормированных значениях. Направленность реакций НГР в ходе активного тилт-теста качественно сохранилась. САД и ДАД, как и до приема препарата, значительно не изменились, и составили 105 и 75 мм.рт.ст. Показатели ВСР, напротив, менялись более существенно, чем до приема препарата. Так, если до приема в активном тилт-тесте отмечалось снижение sdRR на 23,4%, rMSSD – 48,8%, HRVTi – 11,5%, pNN50 – 34,1%, то после, соответственно, – на 26,8%, 60,3%, 18,3% и 79 %. Если до приема эналаприла малеата TP уменьшалась на 34,8%, VLF – 14,1%, LF – 2,9%, HF – 67,1%, после эти показатели уменьшились на 57,9%, 29,7%, 43,8%, 84,7%, соответственно (рис.1).

Отсутствие изменений АД через 3 часа после приема эналаприла малеата можно объяснить тем, что наше исследование проводилось на здоровых добровольцах. В соответствии с данными [7,8] гипотензивный эффект препарата проявляется в первые часы у лиц с артериальной гипертензией и более выражен на

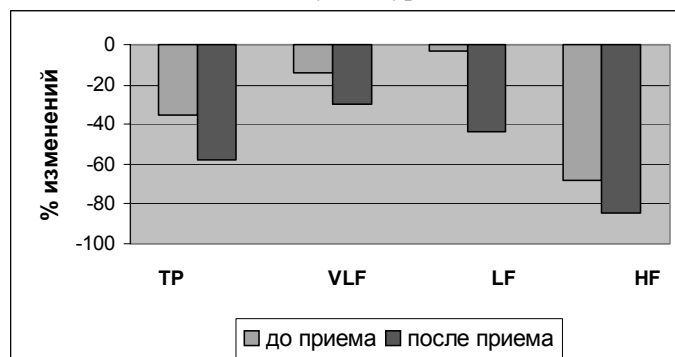
фоне исходно высокого уровня ренина плазмы, тогда как в других случаях АД может не понижаться.

Найденный в эти же сроки рост мощности НГР с сохранением СПБ и усилением ортостатических реакций частично подтверждается работами других авторов. Повышение общей мощности регуляции с сохранением СПБ в острой фармакологической пробе у здоровых и имеющих повышенное АД лиц было продемонстрировано для цилазоприла [9]. При проведении фармакологической пробы с 5-дневным приемом эналаприла малеата у здоровых добровольцев [10] не выявили изменений СПБ. В данном исследовании, однако, не было отмечено увеличения общей мощности регуляции. Более глубоко изучалось влияние на вагусную активность каптоприла и лизиноприла у здоровых лиц в исследовании [11]. Оба препарата не влияли на индексы ВСР, а также их реакцию на вагусные пробы – глубокое дыхание и пробу Вальсальвы. Изменений со стороны показателей парасимпатической активности не было даже при появлении гипотензивного эффекта первой дозы лизиноприла. Каптоприл не влиял существенно на АД.

Рис. 1. Степень изменения спектральных характеристик ВСР у здоровых добровольцев в активном тилт-тесте до и после приема эналаприла малеата

Более подробно изменения в НГР под влиянием ингибиторов АПФ изучены у лиц, страдающих артериальной гипертензией и/или сердечной недостаточностью [3-9]. Полученные в этих исследованиях данные не могут

быть полностью перенесены на здоровых лиц и использованы для установления физиологических механизмов данной группы препаратов. Но всех их объединяет то, что как в ходе острых фармакологических проб, так и при длительной терапии отмечалось увеличение общей мощности НГР. Что касается ее структуры, мнения исследователей разделяются.



Так, в исследованиях [3,4] не выявлено изменений в соотношении спектральных показателей и достоверных изменений пространственно-

быть полностью перенесены на здоровых лиц и использованы для установления физиологических механизмов данной группы препаратов.

временных показателей у лиц, страдающих артериальной гипертензией. По данным [5] при артериальной гипертензии под влиянием терапии эналаприла малеатом происходит рост показателей, характеризующих парасимпатическую активность. Такие же результаты были продемонстрированы для пациентов, страдающих сердечной недостаточностью [12]. В исследовании [13] использовались другие методы изучения СПБ – определение мышечной симпатической активности, уровня норадреналина, ангиотензина II плазмы, а также стимуляция барорефлекторной дуги введением адреналина и нитропрусида. Данные исследования свидетельствовали о снижении симпатической активности в ходе хронической терапии ингибиторами АПФ. Противоречивость данных отчасти можно объяснить тем, что во всех выше приведенных работах исследования НГР проводились в различные сроки терапии [12,15]. Так, в исследовании [15] сравнивалось влияние однократного приема и длительной терапии новым ингибитором АПФ спираприлом на вариабельность АД и сердечного ритма у лиц с артериальной гипертензией. Если после однократного введения не отмечалось изменений в НГР при проведении активного тилт-теста, после терапии в течение 8 недель происходило повышение гипотензивной реакции и ЧСС при проведении активного роста мощности нейрогуморальной регуляции за счет всех образующих ее доменов вне изменений симпато-вагального баланса.

2. Эналаприла малеат в острой фармакологической пробе усиливает реакцию систем нейрогуморальной регуляции на активный тилт-тест с более существенными изменениями в гуморальном и симпатическом доменах.
- 4.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Pica B., Antoni P., Raponi M., Marchegiano R., Trimarco B. Enalapril in the treatment of mild to moderate essential hypertension: A multicenter study//Curr. Ther. Res. 1989. V. 45. P. 398-406.
2. Рекомендації з лікування артеріальної гіпертензії. Додаток до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні//Український кардіологічний журнал. 1998. № 6. С. 9-28.
3. Nakanishi T., Nishimura M., Kimura T., Takashi H., Yoshimura M. Effect of enalapril maleate on heart rate variability: a pilot study//Clin. Ther. 1993. Jul-Aug. V. 15(4). P. 692-697.
4. Okabayashi J., Matsubayashi K., Sato T., Ozawa T. Effect of enalapril and nifedipine on cardiac autonomic activity in elderly hypertensive patients//Nippon. Romen. Igakkai Zasshi. 1994. Apr. V. 31(4). P. 285-292.
5. Kamenskaia E.P. The effect of enalapril on heart rate variability in patients with arterial hypertension//Angiology. 1999. Oct. V. 50(10). P. 797-803.
6. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, (Membership of the Task Force listed in the Appendix)//Eur. Heart J. 1996. V. 17. P. 354-381.
7. Дзяк Г.В., Колесник Т.В. место ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении артериальной гипертензии//Український кардіологічний журнал. 1998. № 6. С. 29-33.
8. Weinberger M.M., Fineberg M.S., Variables predicting blood pressure response to enalapril//Clin. Pharmacol. Ther. 1984. V. 35. P. 281-288.

тилт-теста. изучались. Наблюдаемое в острой пробе снижение симпатической активности сохранялось и в дальнейшем при длительной терапии.

Исследований, в которых изучались бы ортостатические реакции систем НГР на ингибиторы АПФ, нами найдено не было. Тем не менее, способность эналаприла малеата влиять на активность барорецепторов косвенно вытекает из [13]. Изучались эффекты бензаприла на барорефлекторную чувствительность у пациентов с сердечной недостаточностью. Для изменения чувствительности и реактивности барорецепторов использовалась в/в инфузия нитропрусида и адреналина. У пациентов, получавших терапию ингибитором АПФ, имело место снижение активации симпатической системы в ответ на стимуляцию барорецепторов.

Таким образом, проведенное исследование показало позитивное влияние эналаприла малеата на НГР у здоровых добровольцев уже в первые часы действия препарата.

## ВЫВОДЫ

1. Эналаприла малеат в острой фармакологической пробе у здоровых добровольцев в первые 180 минут после приема вызывает
3. Позитивные влияния эналаприла малеата на качество и продолжительность жизни больных, возможно, связаны с его способностью улучшать состояние нейрогуморальной регуляции.

9. Elloit HL, Ajayi AA, Reid JL The influence of cilazapril on indices autonomic function in normotensives and hypertensives//Br J Clin pharmacol. 1989. V. 27. Suppl. 2 P. 303S-307S.
10. Kaufman E.S., Bosner M.S., Bigger. J.T., SteinP.K., Kleiger R.E., Rolnitzkiy L.M., Steiman R.C., Fleiss J.L. Effects of digoxin and enalapril on heart rate variability and response to head-up tilt-test in normal subjects//Am.J. Cardiol. 1993. Jul. V. 72(1). P. 95-99.
11. Quadri R, Papotti GM, La Carotta A, Maulus, Zanone M et al. ACE inhibitors and vagal activity: the effect of captopril and lisinopri on cardiovascular reflex//Ann. Ital. Med. Int. 1992. Jul-Sep. V. 7(3). P. 148-145.
12. Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Starling RC, Leier CV, Cody RJ. Dissociation between ACE activity and autonomic response to ACE inhibition in patients with heart failure//Am. Heart J. 2000. Jul. V. 14(1). P.34-42.
13. Grassi G, Cattaneo BM, Seravalle G, Lanfranchi A, Pozzi M, Morganti A, Carugo S, Mancina G. Effects of chronic ACE inhibition on sympathetic nerve traffic and baroreflex control of circulation in heart failure//Circulation. 1997. Aug. V19. № 96(4). P. 1173-1179.
14. Binkley PF, Nunziata E, Haas GJ, Starling RC, Leier CV, Cody RJ. Dissociation between ACE activity and autonomic response to ACE inhibition in patient with heart failure//Am. Heart J. 2000. Jul.V.14(1). P. 34-42.
15. Effects of acute and chronic converting enzyme inhibition by spirapril on cardiovascular regulation in essential hypertensive patients. Assessment by spectral analysis and haemodynamic measurements//Br. J. Clin.Pharmacol. 1996. Jan. V.41(1). P.49-56.

## **ВПЛИВ ЕНАЛАПРИЛА МАЛЕАТУ НА НЕЙРОГУМОРАЛЬНУ РЕГУЛЯЦІЮ У ЗДОРОВИХ ДОБРОВОЛЬЦІВ**

*Г.С. Ісаєва*

Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна

### **РЕФЕРАТ**

У гострій фармакологічній пробі, проведеній у здорових добровольців, 13 жінок та 2 чоловіків (середній вік 24±2 роки), вивчався в гострій фармакологічній пробі вплив еналаприла малеату (20 мг усередину) на показники нейрогуморальної регуляції (НГР). Для оцінки стану НГР використовувалися гемодинамічні показники (АТ, ЧСС) та метод аналізу варіабельності серцевого ритму (ВСР). АТ і ритмограма для аналізу ВСР реєструвалися до та через 180 хвилин після прийому препарату у горизонтальному та вертикальному (активний тилт-тест) станах. АТ вимірювали за методом Короткова, ритмограму реєстрували, використовуючи комп'ютерний електрокардіограф «Cardiolab 2000». Для одержання спектральних показників аналізували середні 5 хвилин 7-хвильової ритмограми у II стандартному відведенні. Статистична обробка даних проводилася за допомогою Excel for Windows'98. Достовірність результатів оцінювалася непараметричною статистикою – критерієм знаків та Т-критерієм Стьюдента.

Еналаприла малеат підвищував загальну потужність НГР без змін у симпатопарасимпатичному балансі, посилював реакцію НГР на активний тилт-тест з найбільшими змінами у гуморальному та симпатичному доменах. Позитивний вплив еналаприла малеату на якість життя та кардіопротекторний ефект, можливо, пов'язані з покращенням НГР під впливом еналаприла малеату.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** варіабельність серцевого ритму, нейрогуморальна регуляція, еналаприла малеат, здорові добровольці

## **MALEATE ENALAPRIL INFLUENCE ON NEUROGOMORAL REGULATION OF HEALTHY VOLUNTEERS**

*A.S. Isaeva*

The Karazin National University of Kharkov

### **SUMMARY**

The maleate enalapril (20 mg was taken) influence on neurohumoral regulation (NHR) state of healthy volunteers (13 women and 2 men of the average age of 24) was studied in acute pharmacological test. The spatially temporal and spectral indexes of heart rate variability, blood pressure were used for assessing state. The blood pressure and rhythmogram were registered in second standard horizontal position of the electrocardiograph and as well as in vertical (active tilt-test) one before the maleate enalapril administration and 180 minutes after it. The blood pressure was measured by Korotkov's method and the rhythmogram was registered with the help of computer electrocardiograph «Cardiolab 2000». Fourier's method of quick transformation was used for getting spectral HRV characteristics, 5 and 7 minutes recordings of electrocardiograph in second standard position were analyzed. Statistic data analysis was performed with the help of Excel for Windows'98. The authenticity of the

differences between the groups was determined with the help of a non-parametric sign test and Wilkoxson T-criterium for 95% confidence interval. Enalapril maleate increased the total power of without changes in sympathoparasympathetic balance, intensified the NHR system reaction on active tilt test with more significant changes in humoral and sympathetic domains. Positive effects of enalapril maleate on the quality and length of life may be connected with his ability to improve the NHR state.

**KEY WORDS:** heart rate variabilit, neurogumoral regulation, maleate enalapril, healthy volunteers